

IDENTIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE NERVIOS PERIFÉRICOS USANDO TÉCNICAS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO Y MODELOS DE FORMA Y APARIENCIA

ANDRÉS FELIPE VALENCIA DUQUE



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA ELÉCTRICA
PEREIRA
2018-II

IDENTIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE NERVIOS PERIFÉRICOS
USANDO TÉCNICAS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO Y
MODELOS DE FORMA Y APARIENCIA

ANDRÉS FELIPE VALENCIA DUQUE

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
INGENIERO ELECTRICISTA

DIRECTOR:
M.Sc. JULIÁN GIL GONZÁLEZ

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE INGENIERÍAS
PROGRAMA DE INGENIERÍA ELÉCTRICA
PEREIRA
2018-II

Índice

Índice	I
Lista de tablas	III
Lista de figuras	IV
Agradecimientos	V
Resumen	VI
abstract	VII
I Preliminares	1
1. Introducción	2
2. Objetivos	4
2.1. Objetivo general	4
2.2. Objetivos específicos	4
II Marco teórico	5
3. Descripción de la metodología	6
3.1. Segmentación con Graph Cuts	6
3.2. Máquinas de Soporte Vectorial	8
3.3. Modelos estadísticos de forma y apariencia	9
3.3.1. Modelos de forma activa (ASM)	9
3.3.2. Modelos de apariencia activa (AAP)	10
3.4. Imágenes de Ultrasonido	11
3.4.1. Localización de estructuras nerviosas	11
3.4.2. Uso de imágenes de ultrasonido en la identificación de nervios periféricos	11
3.4.3. Identificación automática de nervios periféricos	12

III	Marco experimental	13
4.	Esquema de trabajo	14
4.1.	Base de datos	14
4.2.	Procedimiento	14
4.2.1.	Preprocesamiento	15
4.2.2.	Detección del centroide	16
4.2.3.	Modelos de forma y apariencia	17
4.2.4.	Validación	18
IV	Resultados y conclusiones	20
5.	Resultados	21
5.1.	Modelos de forma y apariencia	21
5.2.	Clasificación con SVM	21
5.3.	Segmentación	22
5.4.	Validación estadística	23
6.	Conclusiones	25
	Bibliografía	26

Lista de tablas

4.1. Métodos de extracción de características.	17
5.1. Validación de la metodología en términos del coeficiente DICE, sensibilidad y especificidad. Comparación realizada contra las etiquetas dadas por los tres especialistas.	24

Lista de figuras

3.1.	Los vectores de soporte definen el hiperplano de separación.	8
4.1.	En la parte superior, 4.1(a) muestra una imagen correspondiente al nervio cubital. 4.1(b), 4.1(c) y 4.1(d) la etiqueta proporcionada por tres expertos en anestesiología. En la parte inferior, 4.1(e) muestra una imagen correspondiente al nervio mediano; de manera similar, 4.1(b), 4.1(c) y 4.1(d) muestran las etiquetas dadas por los anestesiólogos.	15
4.2.	Diagrama de bloques donde se resume el procedimiento realizado.	15
4.3.	Pasos seguidos para preprocesar cada una de las imágenes.	16
4.4.	ROI generada con el modelo basado en SVM para un nervio mediano.	18
4.5.	Forma inicial y final para el algoritmo de forma y apariencia.	18
5.1.	Modelos de forma y apariencia aplicados a 8 imágenes de la base de datos elegidas de manera aleatoria.	22
5.2.	Resultado de la clasificación con SVM para 3 imágenes diferentes. Se obtiene una ROI (en amarillo) y dentro de ésta se ubica el centroide de la estructura nerviosa que encierra.	22
5.3.	Comparación entre la segmentación obtenida con el método planteado (en verde) y las etiquetas entregadas por cada uno de los tres especialistas (fucsia) para dos imágenes de ultrasonido diferentes.	23
5.4.	Resultado de segmentación para 8 imágenes de la base de datos. En verde se observa la región entregada por el algoritmo, en fucsia la forma marcada por el especialista.	23
5.5.	Ubicación de los centroides	24

Agradecimientos

A mis padres y hermano por su compañía y por la fé que siempre han tenido en mi. Por hacer de mi una persona llena de valores.

A mi familia por su apoyo en los momentos mas difíciles.

A mi director Julián Gil y al grupo de investigación en Automática por su gran apoyo en la realización de este trabajo.

Este trabajo fue financiado por COLCIENCIAS en el marco del proyecto titulado “Desarrollo de un sistema de identificación de estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido para la asistencia del bloqueo de nervios periféricos. Aplicación al tratamiento de dolor agudo traumático y prevención del dolor neuropático crónico”.

Resumen

En este trabajo se presenta una herramienta para la segmentación automática de estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido, la cual tiene como finalidad servir como asistencia para los anestesiólogos en procedimientos de bloqueo de nervios periféricos o PNB por sus siglas en inglés (Peripheral Nerve Blocking). La idea principal de este trabajo es automatizar un modelo de forma y apariencia, el cual requiere de la inicialización por parte de un experto. Esta automatización se lleva a cabo a partir de un modelo de clasificación basado en máquinas de soporte vectorial (SVM), el cual define de manera automática una región de interés (ROI) donde encuentra una estructura nerviosa. Esta ROI es posteriormente usada para la inicialización del modelo de forma y apariencia nombrado anteriormente. La metodología propuesta es probada sobre una base de datos compuesta por imágenes de ultrasonido correspondientes a los nervios cubital y mediano. Los resultados obtenidos comprueban que la metodología propuesta permite de manera automática identificar estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido.

Abstract

This paper presents a tool for the automatic segmentation of nerve structures in ultrasound images, which is intended to serve as assistance to anesthesiologists in Peripheral Nerve Blocking (PNB) procedures. The main idea of this work is to automate a model of form and appearance, which requires initialization by an expert. This automation is carried out using a classification model based on Support Vector Machines (SVM), which automatically defines a region of interest (ROI) with the nerve inside. This ROI is subsequently used for the initialization of the shape and appearance model named above. The proposed methodology is tested on a database composed of ultrasound images corresponding to the ulnar and median nerves. The results obtained prove that the proposed methodology allows to automatically identify nerve structures in ultrasound images.

Parte I

Preliminares

Capítulo 1

Introducción

En los últimos años la anestesia regional está siendo cada vez más utilizada por los médicos para realizar intervenciones quirúrgicas debido a las ventajas que esta presenta sobre la anestesia general [1]. La anestesia regional se lleva a cabo a partir de un procedimiento denominado bloqueo de nervios periféricos o PNB por sus siglas en inglés (Peripheral Nerve Blocking) [2]. Dicho procedimiento consiste en inyectar una sustancia anestésica en las inmediaciones del nervio encargado de la sensibilidad en el lugar de la intervención, evitando así que se envíen señales de dolor al cerebro [3]. Para inyectar dicha sustancia se requiere conocer con gran exactitud la ubicación del nervio con el fin de evitar posibles complicaciones como daño vascular, intoxicación por anestésico en el torrente sanguíneo o daños permanentes en la sensibilidad del paciente [1]. En la práctica clínica y en la literatura se reconocen diferentes metodologías para la localización de las estructuras nerviosas, entre ellos: uso de referencias anatómicas, inducción de parestesias, estimulación eléctrica y ultrasonido [4]. Entre las anteriores metodologías, se destaca el uso de imágenes de ultrasonido puesto que a diferencia de las otras técnicas es no invasiva, y permite la visualización directa de las estructuras anatómicas y nerviosas, de la aguja y del anestésico inyectado mientras se realiza el procedimiento [5].

La identificación precisa de estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido, es una tarea desafiante puesto que hay ciertos factores como el ruido de tipo speckle y algunos artefactos como sombras acústicas, atenuación que producen que los nervios tengan una apariencia similar a otras estructuras anatómicas como los tendones o vasos sanguíneos [6]. De acuerdo a lo anterior, se puede afirmar que el éxito de un procedimiento de PNB usando imágenes de ultrasonido dependerá de la experiencia del especialista en cuanto al reconocimiento de las características eco-acústicas de los nervios y de la configuración adecuada del equipo de ultrasonido. Debido a estos problemas, es de gran importancia contar con un sistema que permita identificar de manera automática las estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido con el fin de asistir a los especialistas en procedimientos de PNB [7].

El problema de la identificación de estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido no ha sido ampliamente estudiado, entre los trabajos desarrollados se tiene como ejemplo [8], en el cual se propone un método para la segmentación de nervios periféricos en imágenes médicas de ultrasonido basándose en un modelo Bayesiano no paramétrico de clustering jerárquico. Sin embargo, este modelo es semi-automático y necesita de la supervisión de un

experto quien señale qué regiones segmentadas corresponden a una estructura nerviosa. Por otro lado, en [9] se propone un acercamiento basado en el método de agrupamiento K-means para dividir la región de interés en cinco partes, luego con un algoritmo se le asigna puntos a cada una de las subregiones y se elige el centro del nervio como aquella cuyo puntaje sea mayor. Aunque esta metodología puede identificar estructuras nerviosas de manera acertada, no permite una delimitación exacta del nervio. En [7] los autores proponen una metodología basada en modelos de forma Bayesiana en la cual se puede encontrar una “forma media” a partir de imágenes de entrenamiento. Sin embargo, esta metodología requiere de un experto, quien debe elegir en qué lugar conviene ubicar dicha forma para delimitar correctamente el nervio. De acuerdo con lo anterior, el desempeño de esta técnica es altamente dependiente de la ubicación inicial dada.

En este trabajo se pretende desarrollar una metodología que permita automatizar la herramienta basada en el modelo de forma y apariencia propuesto en [7], utilizando técnicas de aprendizaje automático con el fin de servir como una ayuda para los especialistas en los procesos de anestesia local con PNB. Dicha automatización se lleva a cabo a partir de un modelo de clasificación basado en máquinas de soporte vectorial (SVM), el cual define de manera automática una región de interés (ROI) donde encuentra una estructura nerviosa. Esta ROI es posteriormente usada para definir la ubicación inicial de la forma entrenada por el modelo de forma y apariencia. La metodología propuesta es probada sobre una base de datos compuesta por imágenes de ultrasonido correspondientes a los nervios cubital y mediano. Los resultados obtenidos comprueban que la metodología propuesta permite de manera automática identificar estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido.

El resto de este documento es dividido como sigue. En una primera etapa (Capítulo 3), se describen de manera detallada cada uno de los métodos utilizados: Graph Cuts en la Sección 3.1, modelos estadísticos de forma y apariencia en la Sección 3.3. En la Sección 3.4 se muestra la importancia de procesar las imágenes de ultrasonido para la segmentación de nervios. En el Capítulo 4 se explica la base de datos que se va a utilizar y además se describen los procedimientos realizados. Finalmente, en los Capítulos 5 y 6 se detallan los resultados obtenidos y lo que se puede concluir tras la realización de este trabajo.

Capítulo 2

Objetivos

2.1. Objetivo general

Desarrollar una metodología basada en técnicas de aprendizaje de máquina y modelos de forma apariencia para la identificación automática nervios periféricos en imágenes de ultrasonido, que sirva de asistencia para los anestesiólogos en tareas de PNB.

2.2. Objetivos específicos

- Implementar un algoritmo basado en modelos de forma y apariencia que permita identificar nervios periféricos en imágenes de ultrasonido de manera semi-automática a partir de la inicialización por parte de un experto.
- Utilizar técnicas de aprendizaje de máquina con el fin de inicializar de manera automática el modelo de forma y apariencia, para la identificación de nervios periféricos.
- Realizar una validación estadística del desempeño de la metodología desarrollada a partir de la medición de sensibilidad, especificidad y coeficiente DICE.

Parte II

Marco teórico

Capítulo 3

Descripción de la metodología

3.1. Segmentación con Graph Cuts

La segmentación de imágenes utilizando Graph Cuts consiste en asignarle a cada uno de los pixeles de una imagen una de dos etiquetas: “objeto” o “fondo” [10]. Este algoritmo usa un grafo no orientado $G = \langle V, \epsilon \rangle$, el cual se define por un set de nodos V (cada pixel en la imagen corresponde a un nodo en V), y un set de aristas no orientadas ϵ que conectan los nodos vecinos. Dos nodos terminales llamados fuente (S) y pozo (T) se añaden a V con el fin de representar el “objeto” y el “fondo” respectivamente [11–15]. Cada pixel se conecta a cada nodo terminal mediante un enlace llamado *t-link*. Además, cada pixel se conecta a pixeles vecinos mediante aristas llamadas *n-link*. Un corte *s-t* es un subconjunto de aristas $C \in E$ tal que los nodos conectados a S y los nodos conectados a T , forman dos grafos separados. En consecuencia, ningún corte *s-t* divide la imagen en los dos grupos “objeto” y “fondo”. En este sentido, el objetivo de la segmentación por Graph Cuts es encontrar un corte C tal que el costo total de las conexiones que le pertenecen sea mínimo. El costo de un corte particular se define como la suma de los costos de las aristas ω_e

$$\min\{|C|\} = \sum_{e \in C} \omega_e$$

Consideremos un set de pixeles arbitrario P y un vector binario $A = \{A_1, \dots, A_p, \dots, A_P\}$, donde la componente A_p es 0 si el pixel p pertenece al agrupamiento “fondo” y es 1 si el pixel pertenece al agrupamiento “objeto”. El vector A se define de tal manera que se minimice la siguiente función

$$E(A) = \lambda R(A) + B(A) \quad (3.1)$$

donde el término $R(A)$ se asocia con el costo de asignar un pixel p a alguna clase (“objeto” o “fondo”). Por otro lado, el término $B(A)$ se puede relacionar con el costo de una discontinuidad entre los pixeles p y q . Finalmente, el término $\lambda \geq 0$ especifica una importancia relativa de las propiedades de región $R(A)$ en comparación con las propiedades de frontera $B(A)$.

Existe la posibilidad de introducir restricciones topológicas a la función de costo dada en la Ecuación 3.1 para mejorar los resultados de la segmentación y para reducir el espacio

de búsqueda de posibles soluciones. Para adicionar dichas restricciones, se definen dos subconjuntos de píxeles O y B , los cuales pertenecen a los agrupamientos “objeto” y “fondo” respectivamente. El objetivo es realizar la segmentación minimizando la expresión 3.1 de tal manera que se satisfagan las restricciones $\forall_p \in O : A_p = 1, \forall_p \in B : A_p = 0$.

3.2. Máquinas de Soporte Vectorial

Las Máquinas de Soporte Vectorial (SVM) son un conjunto de modelos de aprendizaje supervisado que se usan para clasificación y regresión. Dado un conjunto de datos de entrenamiento, con todas las muestras etiquetadas como pertenecientes a una de dos clases, un modelo de SVM entrenado tiene la capacidad de asignar a nuevos datos la pertenencia a una u otra categoría. Un algoritmo basado en SVM genera un hiperplano de separación entre clases que se obtiene a partir del mapeo del conjunto de entrenamiento en un espacio de p dimensiones (correspondiente al número de características) maximizando la distancia entre las muestras externas de ambos grupos (vectores de soporte) y el hiperplano de separación (véase la Figura 3.1). Además de realizar la clasificación lineal, las SVM pueden realizar de manera eficiente una clasificación no lineal utilizando lo que se conoce como el “truco del kernel”, mapeando implícitamente sus entradas en espacios de características de alta dimensión.

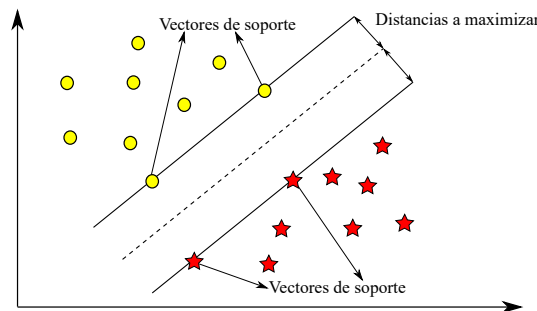


Figura 3.1. Los vectores de soporte definen el hiperplano de separación.

Hasta ahora se ha asumido que los datos de entrenamiento son linealmente separables. La SVM resultante tiene la capacidad de entregar una separación exacta de los datos de entrenamiento, aunque la correspondiente frontera de decisión no sea lineal. En la práctica, es común que exista una superposición entre las clases, en cuyo caso su separación exacta requiere de mayor estudio y en algunos casos no es posible realizar. Para incluir esta posibilidad en el modelo matemático de las SVM, se permite que algunos datos puedan estar en el “lado equivocado” de la frontera de decisión, pero con una penalización que aumenta con la distancia desde ese límite [16].

3.3. Modelos estadísticos de forma y apariencia

Los modelos estadísticos de forma y apariencia son metodologías muy usadas para la segmentación de imágenes médicas debido a su gran versatilidad y facilidad de uso. Para entrenar cualquier modelo es necesario inicialmente marcar puntos de referencia sobre un conjunto de entrenamiento (en cualquier dimensión, usualmente 2D y 3D). A partir de esos datos, es posible calcular un modelo estadístico de la variación de la forma, un modelo de la variación de la textura y un modelo de las correlaciones entre la forma y la textura [17]. Dado un conjunto de imágenes etiquetadas, es posible alinear las formas marcadas utilizando Análisis de Procrustes y transformaciones de similitud para poder hacer rotación, traslación y escalamiento a cada una de las formas de entrenamiento de tal manera que se minimice la suma de las distancias cuadradas a la media del conjunto además de asegurar que el conjunto de entrenamiento se encuentre en un sistema de coordenadas común. Cada forma (de un conjunto de n imágenes de entrenamiento) se puede representar por un vector de $2n$ elementos de la forma

$$\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n, y_1, \dots, y_n).$$

El conjunto de entrenamiento alineado forma una nube en un espacio bidimensional y se puede considerar como una muestra de una función de densidad de probabilidad. Para simplificar la formulación se puede aproximar la nube a una distribución gaussiana. Se utiliza el Análisis de Componentes Principales (PCA) para seleccionar los ejes principales de la nube y modelar solo los primeros, que representan la mayoría de la varianza.

El modelo de forma queda entonces descrito así

$$\mathbf{x} = \bar{\mathbf{x}} + \mathbf{P}\mathbf{b},$$

donde $\bar{\mathbf{x}}$ es la media de las formas de entrenamiento alineadas, \mathbf{P} es una matriz $2n \times t$ cuyas columnas son vectores unitarios a lo largo de los ejes principales de la nube y \mathbf{b} es un vector de t elementos de parámetros de forma (pesos).

3.3.1. Modelos de forma activa (ASM)

Los modelos de forma activa son modelos estadísticos de forma que se adaptan de manera iterativa para ajustarse a una nueva imagen. Dicho modelo tiene como principal objetivo restringir las nuevas formas y hacer que estas varíen solamente de la manera como se observa en el conjunto de imágenes de entrenamiento.

Además del modelo de forma, se requieren modelos de la apariencia de la imagen alrededor de cada punto que conforma el modelo. Lo más simple es suponer que los puntos se encuentran en los bordes más marcados. Se pueden construir modelos más complejos que representen la variación estadística del gradiente a lo largo de los perfiles que forman los puntos, con líneas normales a la curva límite en ese punto.

Suponemos que tenemos una estimación inicial de la postura y los parámetros de forma (por ejemplo, la forma media). Esta se actualiza iterativamente de la siguiente manera:

- Observe a lo largo de las normales de cada punto del modelo para encontrar la mejor posición local para el modelo de apariencia de la imagen en ese punto (por ejemplo, el borde cercano más fuerte).

- Actualice los parámetros de forma para que se ajusten mejor a la instancia del modelo en los puntos encontrados.
- Repita hasta la convergencia.

El rendimiento puede mejorarse significativamente utilizando una implementación de resolución múltiple. Esto lleva a una búsqueda mucho más rápida, más precisa y más robusta [18].

3.3.2. Modelos de apariencia activa (AAP)

Los Modelos de Apariencia Activa son una generalización de los ASM y se diferencian en que no usan solo la información entregada por la textura cercana a los bordes del modelo, sino que también usan la región de la imagen que cubre todo el objeto. Un AAM contiene un modelo estadístico de la forma y la apariencia del nivel de grises del objeto de interés que puede generalizarse a casi cualquier ejemplo válido. Hacer que las imágenes coincidan, implica encontrar los parámetros del modelo que minimicen la diferencia entre la imagen y un ejemplo de modelo sintetizado. La gran cantidad de parámetros hace que este sea un problema difícil y de alto costo computacional. Desplazar cada parámetro del modelo induce un patrón particular en los resultados. En una fase de entrenamiento, el AAM aprende un modelo lineal de la relación entre los desplazamientos de parámetros y los resultados inducidos. Durante la búsqueda, mide los resultados y utiliza este modelo para corregir los parámetros actuales, lo que permite un mejor ajuste. Se obtiene una buena coincidencia general en pocas iteraciones, incluso a partir de estimaciones iniciales deficientes [19].

3.4. Imágenes de Ultrasonido

3.4.1. Localización de estructuras nerviosas

Dentro de los métodos más utilizados para localizar estructuras nerviosas en dirección a realizar procedimientos de PNB se encuentra, el uso de referencias anatómicas, la inducción de parestesias, la estimulación eléctrica, y las imágenes de ultrasonido. El uso de referencias anatómicas consiste en aplicar el anestésico para realizar el PNB tomando como referencia puntos claves de la anatomía. Debido las diversas variaciones anatómicas que se pueden encontrar en diferentes personas, el uso de este método no es muy común [20]. Por otro lado, la inducción de parestesias durante la exploración con una aguja, indica que esta se encuentra ubicada en las proximidades de una estructura nerviosa. La aguja se introduce perpendicularmente en la piel y se trata de obtener una parestesia mediante su movimiento. Esta técnica no es muy común ya que es muy posible que la aguja entre en contacto directo con el nervio, creando la posibilidad de causar traumatismo nervioso que puede dejar secuelas neurológicas, además de la incomodidad que representa para el paciente [21]. Ahora, la estimulación eléctrica de estructuras nerviosas se ha establecido como el estándar durante varios años. Este procedimiento se efectúa a partir del uso de un impulso eléctrico aplicado a una aguja de neuro-estimulación en la proximidad de un nervio periférico, esto produce una contracción muscular en la zona inervada por el nervio estimulado [21]. Finalmente, la ultrasonografía permite una visualización directa y no invasiva del nervio periférico, de los tejidos en su proximidad, de la aguja para la realización del bloqueo y del anestésico inyectado para asegurar su óptima distribución. En la actualidad, este método ha ganado gran importancia tanto en el ámbito clínico como en la literatura ya que disminuye la componente de invasividad relacionada con los procedimientos de PNB [22, 23].

3.4.2. Uso de imágenes de ultrasonido en la identificación de nervios periféricos

Los ecógrafos actuales tienen la capacidad de entregar imágenes en tiempo real de nervios periféricos e identificar tejidos, con ayuda de esta herramienta se puede lograr una correcta distribución de la anestesia local. Para realizar una anestesia con PNB exitosa utilizando ultrasonido, se debe estar entrenado con el uso de la sonda y el plano de imagen con la aguja de bloqueo; de igual forma, se debe conocer con exactitud la anatomía de la región a bloquear [8]. La identificación de nervios puede hacerse más compleja cuando existen estructuras adyacentes similares, por lo tanto es necesario conocer sus características distintivas. La mayoría de los nervios periféricos pueden ser visualizados con los ecógrafos que existen en la actualidad y pueden tener diferentes formas: pueden ser redondos, ovalados o triangulares, además un mismo nervio puede tener diferentes formas a medida que avanza a través de estructuras adyacentes. Los nervios no son estructuras estáticas ya que su posición está influenciada por la gravedad y la posición del cuerpo. La presión ejercida por la sonda, la aguja de bloqueo o la inyección del anestésico puede desplazar los nervios de su posición normal [24]. La obtención de imágenes por ultrasonido presenta grandes ventajas sobre otras tecnologías como los rayos X: su bajo costo y los bajos niveles de radiación a los que se ven expuestos los pacientes, así como la ausencia de daño en tejidos y la capacidad de procesar las

imágenes en tiempo real. Sin embargo, las imágenes obtenidas con esta tecnología presentan baja calidad causada por la presencia de ruido de alta frecuencia y distorsiones debidas a la propia tecnología de adquisición de imágenes [25, 26].

3.4.3. Identificación automática de nervios periféricos

El problema de la identificación de estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido no ha sido ampliamente estudiado, entre los trabajos desarrollados se pueden identificar: En [8] se proponen un método para la segmentación de nervios periféricos en imágenes médicas de ultrasonido el cual está basado en un modelo bayesiano no paramétrico de clustering jerárquico. En [9] se propone un acercamiento basado en el método de agrupamiento K-means para dividir la región de interés en cinco partes, luego con un algoritmo se le asigna puntos a cada una de las subregiones y se elige el centro del nervio como aquella cuyo puntaje sea mayor. Aunque esta metodología puede identificar estructuras nerviosas de manera acertada, no permite una delimitación exacta del nervio. En [7] los autores proponen una metodología basada en modelos de forma Bayesiana en la cual se puede encontrar una “forma media” a partir de imágenes de entrenamiento. Un experto debe elegir en qué lugar conviene ubicar dicha forma para delimitar correctamente el nervio. Sin embargo, el desempeño de esta técnica es altamente dependiente de la ubicación inicial dada.

Parte III

Marco experimental

Capítulo 4

Esquema de trabajo

En este capítulo se describirá de manera detallada el procedimiento realizado para obtener los resultados. También se presenta la base de datos sobre la cual se realiza el proceso de segmentación. Es importante aclarar que la implementación se llevó a cabo sobre el software Matlab 9.2 (2017a), sobre un computador con procesador Intel(R) Core(TM) i7-8550, 8GB de memoria RAM y con sistema operativo Windows 10.

4.1. Base de datos

Para la implementación de la metodología se utiliza un conjunto de datos adquirido por la Universidad Tecnológica de Pereira y el Hospital Santa Mónica en el proyecto “Desarrollo de una metodología para la segmentación de regiones objetivo en imágenes ultrasónicas a partir de modelos estadísticos. Aplicación a los procedimientos de anestesia regional” financiado por la Universidad Tecnológica de Pereira. Se compone de imágenes obtenidas a partir de grabaciones ultrasónicas de pacientes que se sometieron a anestesia regional utilizando PNB. Este conjunto de datos se compone de 48 imágenes de ultrasonido del nervio cubital (21 imágenes) y el nervio mediano (27 imágenes). Cada imagen de ultrasonido se capturó con un dispositivo Sonosite Nano-Maxx (la resolución de cada imagen es de 640×480 píxeles). El conjunto de datos fue etiquetado por tres especialistas en anestesiología para indicar la ubicación de las estructuras nerviosas. La Figura 4.1 muestra dos imágenes que hacen parte del conjunto de datos y las etiquetas dadas por cada anestesiólogo.

4.2. Procedimiento

El procedimiento para segmentar las estructuras nerviosas de manera automática se divide en tres partes: pre-procesamiento utilizando graph cuts, clasificación con SVM para encontrar la ROI y su centroide para finalmente aplicar el modelos de forma y apariencia que encuentra la forma del nervio. En la Figura 4.2 se puede observar un diagrama de bloques que explica el procedimiento y muestra como se ve afectada la imagen original en cada paso.

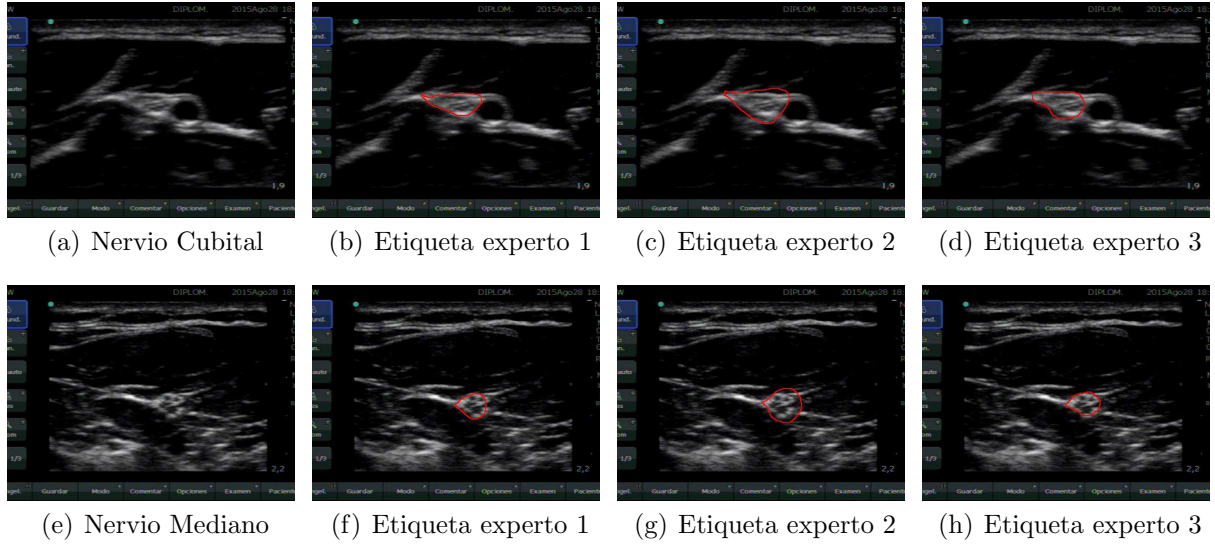


Figura 4.1. En la parte superior, 4.1(a) muestra una imagen correspondiente al nervio cubital. 4.1(b), 4.1(c) y 4.1(d) la etiqueta proporcionada por tres expertos en anestesiología. En la parte inferior, 4.1(e) muestra una imagen correspondiente al nervio mediano; de manera similar, 4.1(b), 4.1(c) y 4.1(d) muestran las etiquetas dadas por los anestesiólogos.

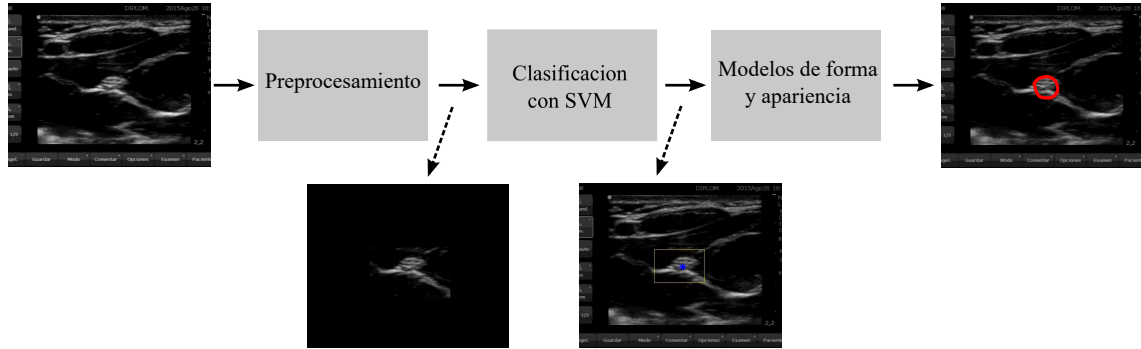


Figura 4.2. Diagrama de bloques donde se resume el procedimiento realizado.

4.2.1. Preprocesamiento

Como se puede observar en la Figura 4.1 existen diferentes estructuras anatómicas con apariencia similar a la de un nervio, por lo tanto se genera la necesidad de realizar un preprocesamiento que permita eliminar la mayor cantidad dichas estructuras anatómicas. Con el fin de cumplir con este objetivo, se aplica una etapa de pre-procesamiento basada en Graph-Cuts y operaciones morfológicas.

Partiendo de la imagen original 4.3(a) se aplica el algoritmo de Graph Cuts [27], con lo que se obtiene la imagen 4.3(b). En esta se puede observar que existen varias estructuras pequeñas que no hacen parte del tejido nervioso, por lo cual se procede a eliminarlas teniendo como criterio la cantidad de pixeles que conforman cada una, obteniendo el resultado visto en 4.3(c). En 4.3(d) se eliminan las estructuras cuyo ancho es mucho mayor a su alto (usualmente piel). Luego, se elige la estructura cuyo centroide esté ubicado mas arriba con lo cual se logra

eliminar la fascia y se obtiene la estructura que contiene al nervio (4.3(e)) y que permite generar la ROI de 4.3(f). Finalmente se obtiene la imagen pre-procesada de la Figura 4.3(g).

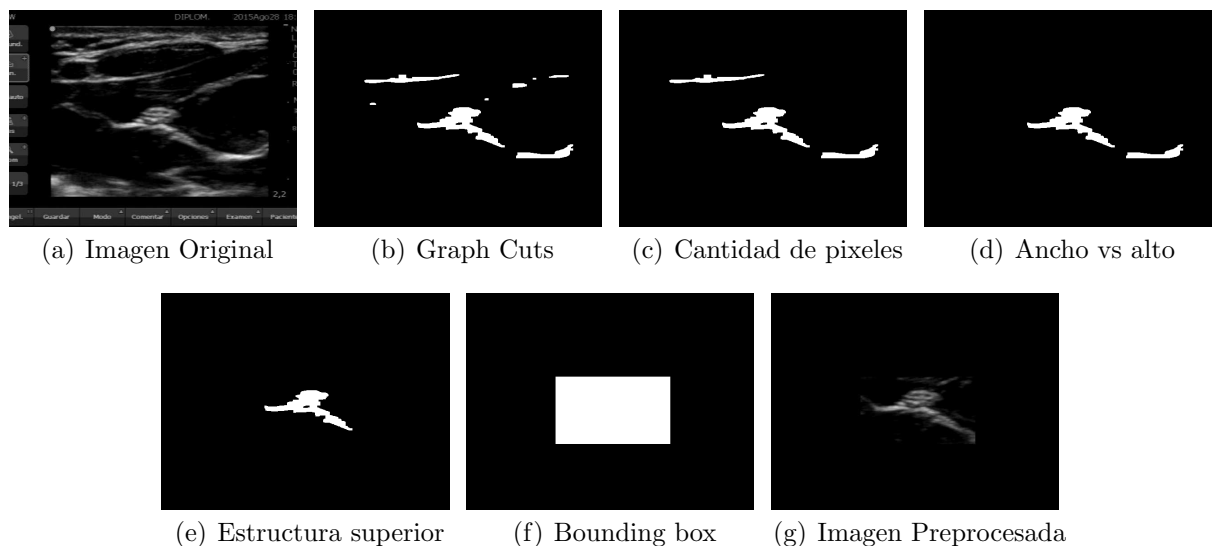


Figura 4.3. Pasos seguidos para preprocesar cada una de las imágenes.

4.2.2. Detección del centroide

Para implementar el algoritmo de detección del centroide que servirá como inicialización del modelo de forma y apariencia, se usa una metodología basada en SVM, la cual es entrenada a partir de las etiquetas provistas por los expertos en anestesiología. Para esto, inicialmente es necesario extraer características relevantes de las texturas de las imágenes de ultrasonido las cuales se usan para alimentar el modelo de clasificación.

Extracción de características

En este trabajo, cada una de las regiones a clasificar es parametrizada usando características de textura, puesto que se ha definido que contienen información relevante para la discriminación estructuras nerviosas [28]. Para detectar las ROI's, 46 características de textura se extraen de cada una de las regiones de análisis. Estas características se presentan en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Métodos de extracción de características.

Método	Características extraídas
Estadísticos de primer orden (FOS)	Media, varianza, asimetría y desviación estándar
Spatial Gray Level Dependence Matrices (SGLDM) [29]	Segundo momento angular, contraste, correlación, suma de cuadrados, varianza, momento diferencial inverso, suma media, varianza acumulada, entropía acumulada, entropía, varianza diferencial, entropía diferencial e información de medidas de correlación
Gray Level Difference Statistics (GLDS) [30]	Energía, entropía, contraste, media y homogeneidad
Laws Texture Energy Measures (TEM) [31]	Nivel gris medio, bordes, manchas, ondas y ondulaciones
Fourier Power Spectrum (FPS)	Suma radial y suma angular

Entrenamiento de la SVM

Para el entrenamiento de la SVM, se elige el cuadro delimitador (bounding box) a partir de la etiqueta provista por los expertos. Cada uno de estos cuadros es parametrizado usando el conjunto de 46 características explicado anteriormente, formando la matriz de características \mathbf{X} . Cabe aclarar que cada una de estos cuadros es considerado como una instancia positiva. De esta forma se construye el vector de etiquetas \mathbf{t} , el cual es un vector donde todas las entradas son unos. De esta forma, el conjunto de datos $\{\mathbf{X}, \mathbf{t}\}$, se usan para el entrenamiento de un modelo de clasificación basado en SVM, el cual usa un kernel Gaussiano.

Clasificación con SVM

En esta etapa se pretende encontrar la región en la cual existe mayor probabilidad de existir un nervio. Para esto, se usa una ventana deslizante con un traslape del 50 % que barre completamente la imagen donde se quiere identificar una estructura nerviosa. Cada una de las regiones elegida por la ventana deslizante es parametrizada a partir del conjunto de 46 características descritas anteriormente y es clasificada por la SVM previamente entrenada. Una vez, la ventana ha recorrido toda la imagen y se han clasificado todas las regiones de análisis, se elige como región de interés aquella cuya distancia al hiperplano generado por la SVM sea la máxima. En la Figura 4.4 se puede observar la ROI encontrada para una de las imágenes de la base de datos. Después de tener la información de la ubicación de las estructuras nerviosas, se procede a encontrar el centroide de la estructura que se encuentra dentro de la ROI. En la Figura 4.4 se marca el centroide con un asterisco.

4.2.3. Modelos de forma y apariencia

El centroide que se ha encontrado, se utiliza para inicializar el modelo de forma y apariencia entrenado 4.5(a). Para la implementación del ASM, se utilizó el Toolbox Active Shape Model (ASM) and Active Appearance Model (AAM) desarrollado en Matlab utilizando la información encontrada en [32, 33].



Figura 4.4. ROI generada con el modelo basado en SVM para un nervio mediano.

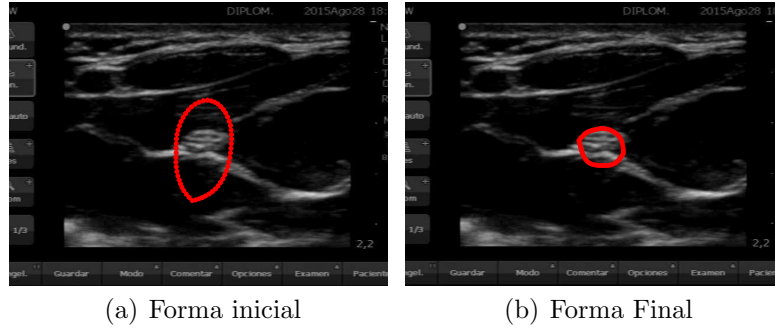


Figura 4.5. Forma inicial y final para el algoritmo de forma y apariencia.

4.2.4. Validación

La validación de la metodología se realizó utilizando validación cruzada “leave-one-out” debido a que la base de datos se compone de pocas muestras. Para evaluar el desempeño se utilizaron tres medidas: Coeficiente DICE, especificidad y sensibilidad.

Coeficiente DICE

Esta medida de desempeño es ampliamente utilizada en segmentación debido a que permite evaluar el porcentaje de traslape entre la imagen etiquetada y la segmentada. Inicialmente fue descrita en [34] y se puede calcular con la siguiente expresión:

$$DICE = \frac{2TP}{2TP + FN + FP},$$

donde TP (true positive) corresponde a la cantidad de píxeles que corresponden a nervio y fueron etiquetados como tal, FN (false negative) es la cantidad de píxeles que se etiquetaron como no-nervio siendo nervio y FP (false positive) se refiere a la cantidad de píxeles que se etiquetaron como nervio siendo no-nervio. Para una segmentación perfecta, el traslape entre ambas imágenes es del 100% y corresponde a un coeficiente DICE igual a uno. Si por el contrario no existe ningún traslape entre ambas imágenes, el valor del coeficiente DICE es cero.

Sensibilidad

La sensibilidad mide la proporción de píxeles etiquetados como nervio que fueron correctamente segmentados como tal y fue calculada con la siguiente ecuación:

$$SENS = \frac{TP}{TP + FN}$$

Especificidad

La especificidad mide la proporción de píxeles etiquetados como no-nervio que fueron correctamente segmentados como tal y fue calculada con la siguiente ecuación:

$$SPEC = \frac{TN}{TN + FP},$$

donde TN (true negative) corresponde a la cantidad de píxeles que pertenecen a la clase no-nervio y fueron segmentados como tal.

Parte IV

Resultados y conclusiones

Capítulo 5

Resultados

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos después de aplicar el procedimiento detallado en el Capítulo 4. Luego se realiza una comparación con los datos etiquetados por los especialistas en anestesiología. Finalmente se muestra la validación estadística del desempeño de la metodología desarrollada a partir de la medición de sensibilidad, especificidad y coeficiente DICE teniendo en cuenta las etiquetas de los tres especialistas para cada imagen de la base de datos.

5.1. Modelos de forma y apariencia

Los modelos de forma y apariencia se aplicaron sobre cada una de las imágenes de la base de datos, siendo inicializado con una forma ovalada que se obtiene a partir de la forma media encontrada con el conjunto de entrenamiento y que es ubicada con la información que entrega el clasificador. En la Figura 5.1 se puede observar la forma entregada por este modelo para 8 imágenes diferentes elegidas de manera aleatoria. La ejecución cada modelo toma alrededor de 150 iteraciones mientras se deforma el contorno inicial y se ajusta a la estructura nerviosa, y alrededor de 6 segundos de procesamiento.

Se puede observar que la metodología planteada tiene la capacidad de segmentar nervios en imágenes de ultrasonido con un buen acierto; los resultados generados son buenos a pesar de que no se requiere la supervisión una persona para su funcionamiento.

5.2. Clasificación con SVM

Se implementó un modelo de clasificación basado en SVM como se explica en la sección 3.2. Dicho clasificador entrega la posición óptima en la cual se debe ubicar el centro de la forma que inicializa el modelo de forma y apariencia. En la Figura 5.2 se puede observar la ventana deslizante elegida por el clasificador y el punto “óptimo” encontrado en 3 imágenes de la base de datos. Para encontrar dicho punto se aplica el algoritmo de Graph Cuts a la ventana deslizante elegida por el clasificador, lo cual entrega una imagen binaria donde se puede ver una estructura definida y luego se encuentra su centroide. La etapa de clasificación es altamente dependiente de las características extraídas de cada una de las ventanas deslizantes.

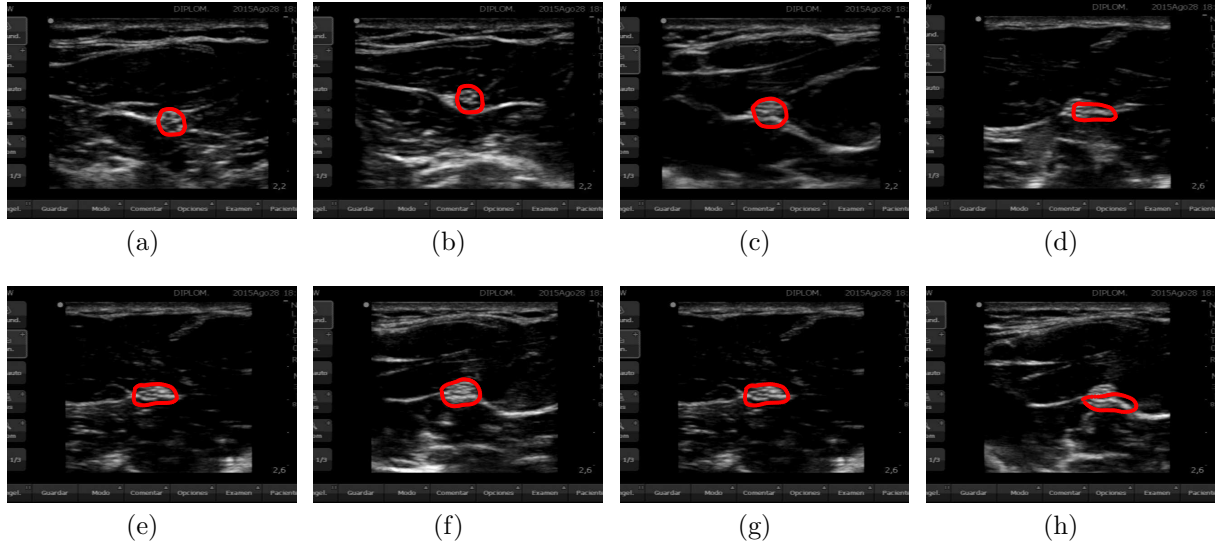


Figura 5.1. Modelos de forma y apariencia aplicados a 8 imágenes de la base de datos elegidas de manera aleatoria.

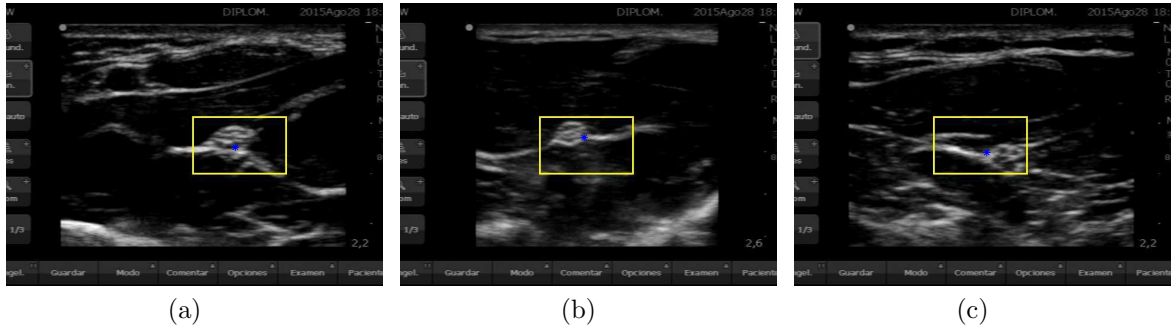


Figura 5.2. Resultado de la clasificación con SVM para 3 imágenes diferentes. Se obtiene una ROI (en amarillo) y dentro de ésta se ubica el centroide de la estructura nerviosa que encierra.

5.3. Segmentación

En la Figura 5.3 se observa la segmentación obtenida tras procesar dos imágenes de ultrasonido. La comparación entre los diferentes expertos muestra la subjetividad existente al reconocer una sección como nervio y observando los resultados de la segunda imagen es evidente que existe una diferencia importante entre los expertos, lo que explica el hecho de que existan diferencias tan marcadas en los descriptores estadísticos mostrados. En la Figura 5.4 se detalla la estructura segmentada por la metodología en 8 imágenes de ultrasonido. Los resultados muestran que la regiones segmentadas siempre tienen al menos algunos píxeles sobre la forma etiquetada por los especialistas.

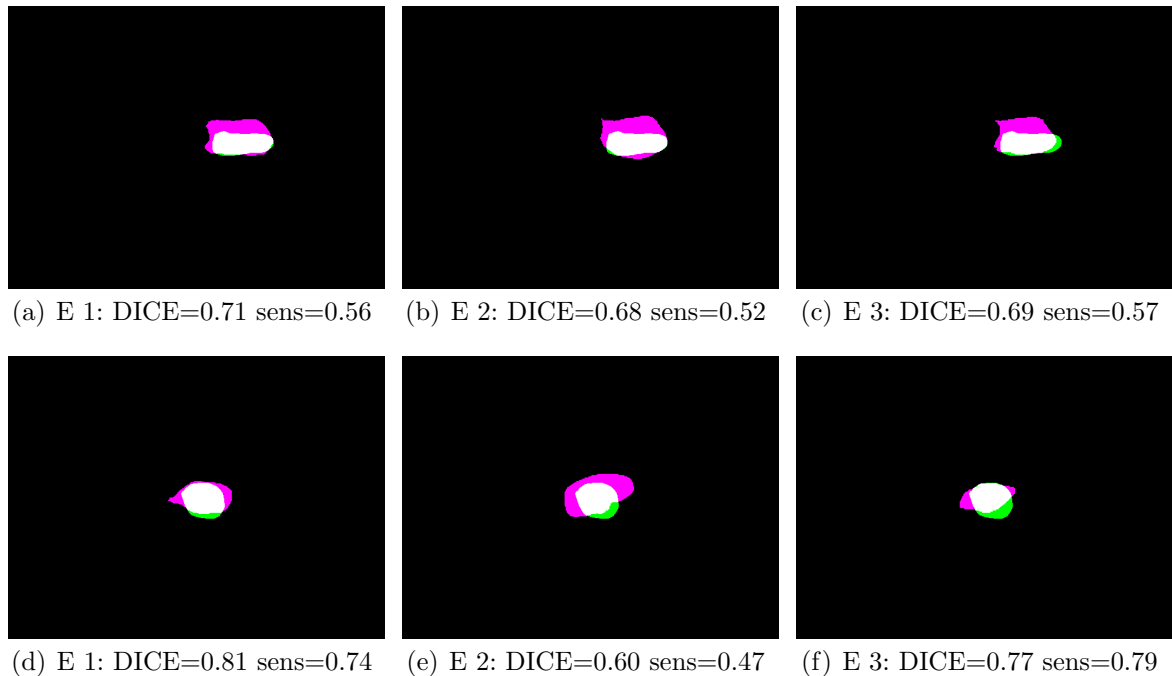


Figura 5.3. Comparación entre la segmentación obtenida con el método planteado (en verde) y las etiquetas entregadas por cada uno de los tres especialistas (fucsia) para dos imágenes de ultrasonido diferentes.

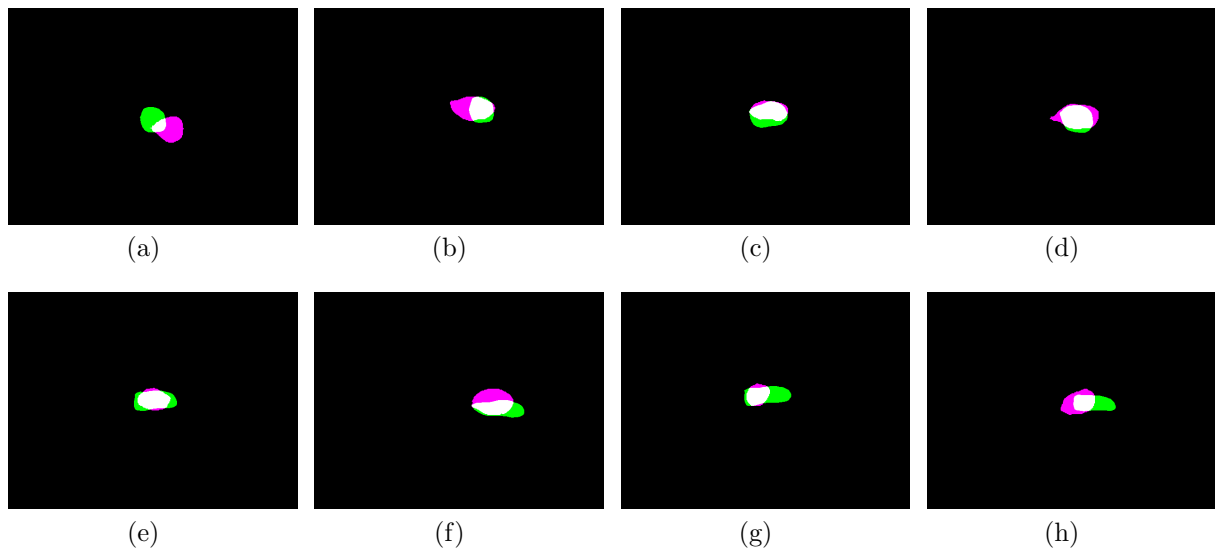


Figura 5.4. Resultado de segmentación para 8 imágenes de la base de datos. En verde se observa la región entregada por el algoritmo, en fucsia la forma marcada por el especialista.

5.4. Validación estadística

En la Tabla 5.1 se pueden observar los resultados de la segmentación para la base de datos etiquetada por los tres expertos en términos del coeficiente DICE, sensibilidad y especificidad.

Tabla 5.1. Validación de la metodología en términos del coeficiente DICE, sensibilidad y especificidad. Comparación realizada contra las etiquetas dadas por los tres especialistas.

	Especialista 1	Especialista 2	Especialista 3
Coeficiente DICE	0.625 ± 0.216	0.641 ± 0.217	0.585 ± 0.217
Sensibilidad	0.682 ± 0.261	0.628 ± 0.248	0.689 ± 0.271
Especificidad	0.995 ± 0.004	0.996 ± 0.003	0.994 ± 0.004
Dist_cent	19.653 ± 18.527	20.355 ± 18.933	20.3 ± 18.92

Los valores altos de especificidad se obtienen porque la región etiquetada como nervio es una porción pequeña comparada con el tamaño de la imagen y los pixeles que pertenecen a la clase “fondo” en su mayoría son correctamente segmentados. Para el caso del coeficiente DICE y la sensibilidad se obtiene un valor promedio aceptable y una desviación estándar relativamente alta que es causada porque para algunas imágenes de la base de datos, la región segmentada no corresponde con la etiqueta provista por los expertos. Sin embargo, es importante aclarar que en estos casos ambas regiones se encuentran muy cerca, incluso superponiéndose en algunos pixeles, además que la metodología implementada es no-supervisada y por lo tanto no requiere de la interacción de nadie para generar los resultados.

Con el fin de obtener otra medida de desempeño de la metodología propuesta, se calcula la distancia entre los centroides de la forma segmentada y la forma etiquetada por los especialistas. Dicha distancia se mide en cantidad de pixeles. En la Figura 5.5 se detalla la comparación entre los centroides de 3 imágenes de la base de datos. De acuerdo con estos resultados, se puede observar que la metodología propuesta para la inicialización automática del modelo de forma y apariencia tiene una precisión aceptable.

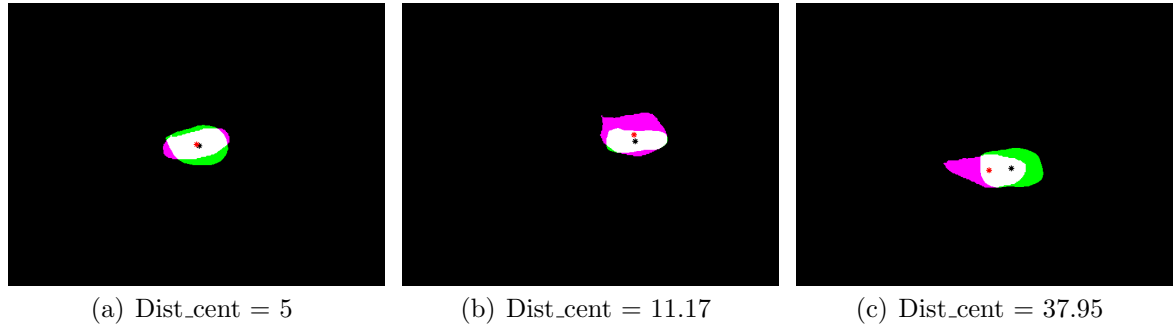


Figura 5.5. Ubicación de los centroides

Capítulo 6

Conclusiones

En este proyecto se desarrolló una metodología basada en técnicas de aprendizaje de máquina y modelos de forma apariencia para la identificación automática nervios periféricos en imágenes de ultrasonido. Con los resultados obtenidos se demostró que puede servir de asistencia para los anestesiólogos en tareas de PNB.

Se implementó una etapa de preprocesamiento basada en Graph Cuts que permite encontrar una región de interés donde se ubica el nervio, eliminando elementos indeseados en las imágenes que el clasificador puede confundir con tejido nervioso debido a que sus características son similares.

Se implementó un modelo de clasificación basado en Máquinas de Soporte Vectorial con el cual se generó un hiperplano de separación que sirvió para para reducir la región de interés y encontrar el punto central de las estructuras nerviosas. Previo a esto se implementó también un esquema de extracción de características relevantes a partir de las texturas que conforman las imágenes de ultrasonido.

Se entrenó un algoritmo basado en modelos de forma y apariencia para encontrar la forma exacta del nervio a partir de las imágenes etiquetadas por los anestesiólogos. Dicho modelo tiene la capacidad de adaptarse de manera automática al contorno de la estructura nerviosa después de marcar un punto en el cual se ubica el centro de una forma inicial que cambia en cada iteración hasta que el algoritmo converge a la forma del contorno de la estructura nerviosa. El desempeño de este modelo es altamente dependiente del punto donde se ubica la forma inicial. Utilizando el centroide encontrado en la etapa de clasificación fue posible inicializar de manera automática el modelo de forma y apariencia.

La metodología propuesta puede ser altamente útil para apoyar procesos de anestesia basados en PNB reduciendo considerablemente los factores que ponen en riesgo a los pacientes y disminuyendo los errores que pueden causar los anestesiólogos al momento de identificar la posición de las estructuras nerviosas, además es importante resaltar que el método es totalmente autónomo y no requiere la intervención de personal especializado para su operación.

Bibliografía

- [1] B. D. Sites and R. Brull, “Ultrasound guidance in peripheral regional anesthesia: philosophy, evidence-based medicine, and techniques,” *Current Opinion in Anesthesiology*, vol. 19, no. 6, pp. 630–639, 2006.
- [2] J. Shi, J. Schwaiger, and T. C. Lueth, “Nerve block using a navigation system and ultrasound imaging for regional anesthesia,” in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2011, pp. 1153–1156.
- [3] S. Grant and D. Auyong, *Ultrasound Guided Regional Anesthesia*. Oxford University Press, 2016, pp. 5–14.
- [4] J. G. González, M. A. Álvarez, and Á. A. Orozco, “A probabilistic framework based on slic-superpixel and gaussian processes for segmenting nerves in ultrasound images,” in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*. IEEE, 2016, pp. 4133–4136.
- [5] A. Hadzic, *Hadzic’s peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound-guided regional anesthesia*. New York: McGraw-Hill Professional, 2012, ch. Section 7, pp. 5–9.
- [6] J. A. Noble and D. Boukerroui, “Ultrasound image segmentation: a survey,” *IEEE Transactions on medical imaging*, vol. 25, no. 8, pp. 987–1010, 2006.
- [7] H. F. García, J. J. Giraldo, M. A. Álvarez, Á. A. Orozco, and D. Salazar, “Peripheral nerve segmentation using speckle removal and bayesian shape models,” in *Iberian Conference on Pattern Recognition and Image Analysis*. Springer, 2015, pp. 387–394.
- [8] J. J. G. Gutiérrez, “Segmentación automática de estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido: una comparación entre técnicas de procesamiento de imágenes y modelos bayesianos no paramétricos,” Master’s thesis, Universidad Tecnológica de Pereira. Facultad de Ingenierías Eléctrica, Electrónica, Física, y Ciencias de la Computación. Maestría en Ingeniería Eléctrica., 2015.
- [9] C. Philippona, J. Morse, M. Wehbe, S. Cyr, R. Kazan, M. Giacalone, and T. M. Hemmerling, “Nervegps: A novel decision support system for ultrasound nerve block guidance,” in *Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2014 IEEE 27th International Symposium on*. IEEE, 2014, pp. 18–21.

- [10] A. O. Al-Agamy and A. S. Fahmy, "Segmentation of strain-encoded magnetic resonance images using graph-cuts," in *Intelligent Computer Communication and Processing (ICCP), 2011 IEEE International Conference on*. IEEE, 2011, pp. 219–224.
- [11] M. R. Khokher, A. Ghafoor, and A. M. Siddiqui, "Multilevel graph cuts based image segmentation," in *Digital Image Computing Techniques and Applications (DICTA), 2012 International Conference on*. IEEE, 2012, pp. 1–8.
- [12] E. Zagrouba, S. B. Gamra, and A. Najjar, "Model-based graph-cut method for automatic flower segmentation with spatial constraints," *Image and Vision Computing*, vol. 32, no. 12, pp. 1007–1020, 2014.
- [13] Y. Boykov and G. Funka-Lea, "Graph cuts and efficient nd image segmentation," *International journal of computer vision*, vol. 70, no. 2, pp. 109–131, 2006.
- [14] J. Zhu-Jacquot and R. Zabih, "Graph cuts segmentation with statistical shape priors for medical images," in *Signal-Image Technologies and Internet-Based System, 2007. SITIS'07. Third International IEEE Conference on*. IEEE, 2007, pp. 631–635.
- [15] N. Xu, N. Ahuja, and R. Bansal, "Object segmentation using graph cuts based active contours," *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 107, no. 3, pp. 210–224, 2007.
- [16] C. Bishop, *Pattern recognition and machine learning*. New York: Springer, 2006.
- [17] T. F. Cootes and C. J. Taylor, "Statistical models of appearance for medical image analysis and computer vision," in *Medical Imaging 2001: Image Processing*, vol. 4322. International Society for Optics and Photonics, 2001, pp. 236–249.
- [18] T. F. Cootes, C. J. Taylor, D. H. Cooper, and J. Graham, "Active shape models-their training and application," *Computer vision and image understanding*, vol. 61, no. 1, pp. 38–59, 1995.
- [19] G. J. Edwards, T. F. Cootes, and C. J. Taylor, "Face recognition using active appearance models," in *European conference on computer vision*. Springer, 1998, pp. 581–595.
- [20] M. T. Muñiz, J. Rodríguez, J. Á. Escudero, J. Cortés, and P. Atanassoff, "Bloqueos nerviosos periféricos para anestesia quirúrgica y analgesia postoperatoria de la extremidad inferior," *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim*, vol. 50, pp. 510–520, 2003.
- [21] L. M. T. Morera, *Tratado de anestesia y reanimación*. Arán Ediciones, 2001, pp. 2717–2719.
- [22] V. W. Chan, H. Nova, S. Abbas, C. J. McCartney, A. Perlas *et al.*, "Ultrasound examination and localization of the sciatic nervea volunteer study," *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 104, no. 2, pp. 309–314, 2006.
- [23] P. Marhofer and V. W. Chan, "Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 104, no. 5, pp. 1265–1269, 2007.

- [24] A. T. Gray, “Ultrasound-guided regional anesthesiacurrent state of the art,” *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 104, no. 2, pp. 368–373, 2006.
- [25] N. Friedland and D. Adam, “Automatic ventricular cavity boundary detection from sequential ultrasound images using simulated annealing,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 8, no. 4, pp. 344–353, 1989.
- [26] O. T. Von Ramm, S. W. Smith, and H. G. Pavy, “High-speed ultrasound volumetric imaging system. ii. parallel processing and image display,” *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, vol. 38, no. 2, pp. 109–115, 1991.
- [27] J. Gil González, “A methodology for peripheral nerve segmentation using a multiple annotators approach based on centered kernel alignment,” Master’s thesis, Universidad Tecnológica de Pereira. Facultad de Ingenierías Eléctrica, Electrónica, Física, y Ciencias de la Computación. Maestría en Ingeniería Eléctrica., 2017.
- [28] O. Hadjerci, A. Hafiane, N. Morette, C. Novales, P. Vieyres, and A. Delbos, “Assistive system based on nerve detection and needle navigation in ultrasound images for regional anesthesia,” *Expert Systems with Applications*, vol. 61, pp. 64–77, 2016.
- [29] R. M. Haralick, K. Shanmugam, I. Dinstein *et al.*, “Textural features for image classification,” *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*, vol. 3, no. 6, pp. 610–621, 1973.
- [30] J. S. Weszka, C. R. Dyer, and A. Rosenfeld, “A comparative study of texture measures for terrain classification,” *IEEE transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, no. 4, pp. 269–285, 1976.
- [31] G. Stockman and L. G. Shapiro, “Computer vision. 1st,” 2001.
- [32] B. Van Ginneken, A. F. Frangi, J. J. Staal, B. M. ter Haar Romeny, and M. A. Viergever, “Active shape model segmentation with optimal features,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 21, no. 8, pp. 924–933, 2002.
- [33] T. F. Cootes, G. J. Edwards, and C. J. Taylor, “Active appearance models,” *IEEE Transactions on Pattern Analysis & Machine Intelligence*, no. 6, pp. 681–685, 2001.
- [34] L. R. Dice, “Measures of the amount of ecologic association between species,” *Ecology*, vol. 26, no. 3, pp. 297–302, 1945.